

⑤1

Int. Cl. 2:

A 61 J 3/00

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES



PATENTAMT

Patentamt

DT 27 10 307 A 1

①1

Offenlegungsschrift 27 10 307

②1

Aktenzeichen:

P 27 10 307.7

②2

Anmeldetag:

9. 3. 77

④3

Offenlegungstag:

15. 9. 77

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

10. 3. 76 Schweden 7603157

⑤4

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von Verpackung von festen pharmazeutischen Dosiseinheiten

⑦1

Anmelder:

ACO Läkemedel AB, Solna (Schweden)

⑦4

Vertreter:

Wuesthoff, F., Dr.-Ing.;
Pechmann, E. Frhr. von, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Behrens, D., Dr.-Ing.;
Goetz, R., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦2

Erfinder:

Eriksson, Karl Gunnar, Uppsala; Suren, Gösta, Upplands Väsby;
Wahlgren, Sven Erik, Dr.rer.nat., Järfälla (Schweden)

DT 27 10 307 A 1

DR. ING. F. WUESTHOFF
DR. E. v. PECHMANN
DR. ING. D. BEHRENS
DIPL. ING. R. GOETZ
PATENTANWÄLTE

8 MÜNCHEN 90
SCHWEIGERSTRASSE 2
TELEFON (089) 68 20 51
TELEX 5 24 070
TELEGRAMME:
PROTECTPATENT MÜNCHEN

2710307

1A-49 118

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung und Verpackung von festen pharmazeutischen Dosiseinheiten in einer Stufe, dadurch gekennzeichnet, daß man die aktive pharmazeutische Komponente, die aus einer oder mehreren aktiven Substanzen besteht, mit einer Trägersubstanz vermischt, die bei Raumtemperatur fest ist, aber sich beim Erwärmen verflüssigt, das geschmolzene Gemisch auf ein Band aus Kunststoff, Metall, Cellulose, entweder allein oder in Form eines Laminats aus mehreren Bestandteilen, das vorgebildete Aushöhlungen besitzt, die den gewünschten Dosiseinheiten entsprechen und als Verpackung für die Tabletten dient, aufbringt und anschließend die Verpackung mit einer Deckfolie dicht verschließt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Trägersubstanz verwendet, die bei 37°C noch fest ist, aber bei Erwärmen schmilzt.

6245

709837/0933

DR. ING. F. WUESTHOFF
DR. E. v. PEHRMANN
DR. ING. D. BEHRENS
DIPL. ING. R. GOETZ
PATENTANWÄLTE

8 MÜNCHEN 90
SCHWEIGERSTRASSE 2
TELEFON (089) 66 26 31
TELEX 5 24 070
TELEGRAMME:
PROTECPATENT MÜNCHEN

2710307

2

1A-49 118

B e s c h r e i b u n g
zur Patentanmeldung

ACO Läkemedel AB,
Box 3026,
S-171 03 SOLNA
Schweden

Verfahren zur Herstellung und Verpackung von festen pharmazeutischen Dosiseinheiten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur kombinierten Herstellung und Verpackung von pharmazeutischen Dosiseinheiten in Tablettenform.

Bei der üblichen Tablettenherstellung erfordern die international eingeführten Regeln, die im Handel als GMP (Good Manufacturing Practice) bekannt sind, umfangreiche Einrichtungen maschineller und apparativer Art in erster Linie um eine gegenseitige Verunreinigung und Ausbreitung von Staub bzw. pulverförmigen Bestandteilen zu vermeiden.

Erfindungsgemäß werden Dosiseinheiten in Tablettenform hergestellt mit einer vollständig homogenen Struktur, wobei jedes einzelne Teilchen der pharmazeutisch aktiven Substanz vollständig mit einer Trägersubstanz überzogen ist die gegebenenfalls in einem hohen Prozentsatz (bis zu nahezu 100 %) angewandt werden kann, ohne daß die Herstellung im industriellen Maßstab erschwert wird. Dieses Verfahren

709837/0933

- 2 -

- 2 -
3

führt zu einem Aussehen, das demjenigen üblicher mit Zucker überzogener Tabletten bzw. Dragees entspricht.

Ein übliches Verfahren zur Tablettenherstellung umfaßt verschiedene Stufen, wie sie in der folgenden Tabelle angegeben sind. Die verschiedenen Stufen des neuen Verfahrens sind parallel dazu aufgeführt.

Übliches Verfahren zur Herstellung und Verpackung von Tabletten

Erfindungsgemäßes Verfahren

1. Die pharmazeutisch aktive Substanz wird mit einem pulverförmigen Excipiens vermischt.

1. Die pharmazeutisch aktive Substanz wird zu einem geschmolzenen Trägermaterial zugegeben.

2. Das Pulvergemisch wird granuliert, trocken oder mit Zusätzen.

2. Das geschmolzene Mittel wird in die einzelnen Endverpackungen verteilt.

3. Das pulverförmige Gemisch wird getrocknet und gesiebt.

-

4. Es wird Gleitmittel zugesetzt.

-

5. Das Gemisch wird in einer Tablettierungsmaschine gepreßt.

-

6. Das Gemisch wird überzogen.

-

7. Die fertigen Tabletten werden verpackt.

-

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß ein Gemisch hergestellt wird, durch Vermischen einer aktiven pharmazeutischen Komponente, bestehend aus einer oder mehreren aktiven Verbindungen mit einer Trägersubstanz, die bei Raumtemperatur fest ist, sich beim Erwärmen aber verflüssigt.

2710307

- 7 - 4

Das Gemisch wird dann auf ein fortlaufendes Band (flow-line) aus Kunststoff, Metall, Cellulose, entweder allein, oder in Form von Laminaten aus mehreren dieser Materialien aufgebracht. Dieses Band, das auch als Verpackung für die Tabletten dient, besitzt Vertiefungen, die der gewünschten Form der Dosiseinheiten entsprechen.

Die Trägersubstanz, z. B. Fett, ein Fettgemisch, andere lipoide Substanzen oder lipoide Komponenten, sollte einen Schmelzpunkt über 37°C , vorzugsweise über 43°C besitzen. Das Gemisch wird vorzugsweise nur bis zum Schmelzen erhitzt. Anstelle von oder zusätzlich zu einer oder mehreren lipoiden Substanzen oder lipoidartigen Substanzen kann das Trägermaterial andere Bestandteile enthalten, z. B. Wachse oder thermoplastische Substanzen oder wasserlösliche Substanzen vom Polyäthylen-glykol-Typ. Beispiele für thermoplastische Materialien sind: Polyvinylchlorid, Polyäthylen, Polypropylen, Polyamide, Polystyrol, Polyvinylidenchlorid. Andere organische Substanzen können ebenfalls angewandt werden, wie Carbamid und Paraffin. Fette, die für das erfindungsgemäße Verfahren angewandt werden können sind gehärtete pflanzliche Fette, wie z. B. gehärtetes Rapsöl. Andere lipoide Substanzen oder lipoide Komponenten sind z. B. Stearinsäure, Palmitinsäure, Cetylalkohol, Cetylacetat, Stearylalkohol. Alle Trägersubstanzen müssen selbstverständlich pharmakologisch verträglich sein.

Einer der vielen Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht in der Tatsache, daß es praktisch unabhängig von den Mengenverhältnissen an aktivem Bestandteil und Trägersubstanz durchgeführt werden kann. Das bedeutet, unabhängig von technischen Schwierigkeiten, wie sie bei der Herstellung nach bekannten Verfahren auftreten können, wenn die wirksame Komponente in der genauen gewünschten Konzentration

in jedem einzelnen Fall eingebaut werden soll. Eine große Einzeldosis mit verzögerter Freisetzung ist häufig erwünscht, da sie die Behandlung erleichtert. Trägersubstanz und aktive pharmazeutische Komponente werden in dem für die fertige Dosisseinheit gewünschten Mengenverhältnis miteinander vermischt. Erfindungsgemäß kann die Größe der Dosisseinheiten vorbestimmt werden ohne Anwendung von Tropfmeßvorrichtungen und ohne daß einer der Nachteile auftritt, die bei der üblichen Tablettenherstellung über ein Granulat auftreten. In anderen Fällen können sehr geringe Arzneimittelmengen erforderlich sein. Bei den üblichen Verfahren führt dies zu ernststen Problemen bezüglich des Vermischens. Derartige Probleme werden leicht durch das erfindungsgemäße Verfahren überwunden, da das Vermischen in flüssigem Zustande stattfindet.

Bei der oben erwähnten Mischstufe sollte die wirksame Komponente in Form eines feinen Pulvers angewandt werden, z. B. mit einer Korngröße von 15 - 100 μm , vorzugsweise 20 - 50 μm oder in mikrokristalliner Form. Sie kann auch in einer in die Trägersubstanz einarbeitbaren Flüssigkeit suspendiert oder emulgiert sein.

Es ist auch möglich, ein inertes Füllmaterial zu dem Gemisch zuzusetzen.

Bei der industriellen Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird ein fortlaufendes Band aus einem geeigneten thermoplastischen Verpackungsmaterial angewandt, das durch Vakuumziehen die entsprechenden Vertiefungen für das Volumen der Dosisseinheit erhalten hat. In diese Vertiefungen wird das geschmolzene Gemisch aus Trägersubstanz und aktiver Komponente mit oder ohne Meßvorrichtung gegossen. Ein etwaiger Überschuss wird entfernt, das Band gekühlt oder von selbst abkühlen gelassen und die fertige Verpackung, die die Dosis-

2710307

- 8 -
6

einheit enthält, mit einer Deckfolie dicht verschlossen.

PATENTANSPRÜCHE:

6245

71

709837/0933